

CORNEA EPITHELIUM EXTENSION PROMOTER

Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a compound to perform a promoting effect on cornea epithelium extension in an ophthalmic field.
SOLUTION: A P2Y receptor agonist represented by a phosphoric acid compound containing an adenosyl group, a uridyl group, a xanthosyl group, a guanosyl group or a thimidyl group or its salts exhibits an excellent promoting effect on cornea epithelium extension. For example, uridine 5'-diphosphate, adenosine 5'-diphosphate, uridine 5'-triphosphate, adenosine 5'-triphosphate, P1,P4-di(uridine-5')tetraphosphate represented by the chemical formula or their salts can be cited as compounds having an especially excellent action among compounds of the P2Y receptor agonist.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2002-53492

(P2002-53492A)

(43) 公開日 平成14年2月19日 (2002.2.19)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード* (参考)
A 6 1 K 45/00		A 6 1 K 45/00	4 C 0 5 7
	31/7072	31/7072	4 C 0 8 4
	31/7076	31/7076	4 C 0 8 6
	31/7084	31/7084	
A 6 1 P 27/02		A 6 1 P 27/02	

審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 5 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2001-161664(P2001-161664)

(22) 出願日 平成13年5月30日 (2001.5.30)

(31) 優先権主張番号 特願2000-159889(P2000-159889)

(32) 優先日 平成12年5月30日 (2000.5.30)

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000177634

参天製薬株式会社

大阪府大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19号

(71) 出願人 500297524

インスパイアー ファーマシューティカルズ, インコーポレイティド

アメリカ合衆国, ノース カロライナ 27703, ダーハム, エンペラー プールバード 4222, スイート 470

(74) 代理人 100060874

弁理士 岸本 瑛之助 (外3名)

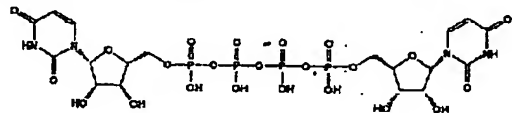
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 角膜上皮伸展促進剤

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】眼科領域において角膜上皮伸展促進効果を奏する化合物の提供。

【解決手段】アデノシル基、ウリジル基、キサントシル基、グアノシル基若しくはチミジル基を有するリン酸化化合物又はその塩類に代表されるP2Y受容体アゴニストは優れた角膜上皮伸展促進作用を発揮する。本化合物のうち特に優れた作用を有するものとして、例えばウリジン5'-ニリン酸、アデノシン5'-ニリン酸、ウリジン5'-三リン酸、アデノシン5'-三リン酸、下記化学式で表されるP¹、P⁴-ジ(ウリジン-5')四リン酸又はこれらの塩類を挙げることができる。

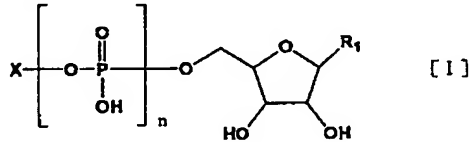


【特許請求の範囲】

【請求項1】 P2Y受容体アゴニストを有効成分とする角膜上皮伸展促進剤。

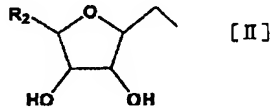
【請求項2】 P2Y受容体アゴニストが下記一般式【I】で表される化合物またはその塩類である請求項1記載の角膜上皮伸展促進剤。

【化1】



(式中、nは1～4の整数を、Xは水素原子または化学式【II】で表される基

【化2】



を、R₁、R₂は同一かまたは異なって、ウラシル基、チミル基、アデニル基、キサンチル基、グアニル基をそれぞれ示す。)

【請求項3】 P2Y受容体アゴニストがP¹、P⁴、-ジ(ウリジン-5')四リン酸、ウリジン5'-ニリン酸、アデノシン5'-ニリン酸、ウリジン5'-三リン酸若しくはアデノシン5'-三リン酸またはその塩類である請求項1又は請求項2記載の角膜上皮伸展促進剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、P2Y受容体アゴニストを有効成分とする角膜上皮伸展促進剤に関する。

【0002】

【従来の技術】角膜は直径約1cm、厚さ約1mmの透明な無血管の組織である。角膜の透明性は視機能に重要な影響を与えており、角膜における種々の生理生化学的現象は、主として角膜の透明性の維持ということを目

として機能している。
【0003】角膜潰瘍、角膜上皮剥離、角膜炎またはドライアイ等の種々の疾患により引き起こされた角膜上皮欠損は、混合感染の併発がなければ自然に修復する。しかし、何らかの理由で修復が遅延したりあるいは修復が行われずに上皮欠損が遷延化すると、上皮の正常な構築に悪影響を与えるのみならず、実質や内皮の構造や機能まで害される。従来からの治療法の原理は、外界の刺激から角膜表面を保護することにより自然に上皮が伸展して欠損部の再被覆をはかるという受動的なものである。近年、細胞生物学の発展に伴い、細胞の分裂・移動・接着・伸展等に関与する因子が解明されており、角膜上皮欠損の修復には、角膜上皮の伸展を促進する化合物が重

要な役割を担うことが報告されている(臨眼, 46, 738-743 (1992)、眼科手術, 5, 719-727 (1992))。

【0004】一方、本発明の有効成分であるP2Y受容体アゴニストに関する研究も種々報告されている。例えば、ウリジン5'-三リン酸(UTP)やアデノシン三リン酸(ATP)などを使用して粘液分泌の保持に特徴的に関与する肺疾患を治療することが米国特許第5, 292, 498号に、P2Y受容体アゴニストであるUTPや他のリン酸ヌクレオシドが中耳炎治療剤として有効であることがWO97/29756号に、また、UTPなどのP2Y受容体アゴニストが涙液分泌作用を有し、ドライアイや鼻涙管の障害の治療に有用であることがWO98/34593号に報告されている。しかし、これらのP2Y受容体アゴニストの角膜上皮伸展作用に関する研究は未だなされていない。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】上記P2Y受容体アゴニストについて新たな用途を見出すことは興味深く、また、眼科領域において角膜上皮伸展促進効果を奏する化合物を探索することは非常に重要な課題である。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者等は、種々の化合物を探索してその薬理作用を試験したところ、P2Y受容体アゴニストが角膜上皮伸展作用を有することを見出し本発明に至った。

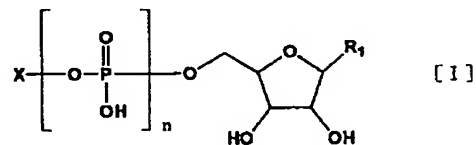
【0007】

【発明の実施の形態】本発明は、例えば、下記一般式【I】で表される化合物(以下特記なき限り「本化合物」という)またはその塩類であるP2Y受容体アゴニストを有効成分とする角膜上皮伸展促進剤を提供する。本発明は、また、有効量のP2Y受容体アゴニストまたはその薬理的に許容される塩を、薬理的に許容される添加剤と共に含む組成物を、患者に投与することからなる角膜上皮の伸展方法を提供する。

【0008】本発明は、さらに、角膜上皮伸展促進剤の製造のためのP2Y受容体アゴニストの使用を提供する。

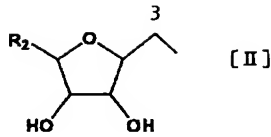
【0009】

【化3】



(式中、nは1～4の整数を、Xは水素原子または化学式【II】で表される基

【化4】



を、 R_1 、 R_2 は同一かまたは異なって、ウラシル基、チミル基、アデニル基、キサンチル基またはグアニル基をそれぞれ示す。) 本化合物中のウラシル基、チミル基、アデニル基、キサンチル基、グアニル基には、フッ素、塩素、臭素等のハロゲン原子、メチル基、エチル基、プロピル基、ヘキシル基等の炭素数1~6の直鎖または分枝の低級アルキル基、メトキシ基、エトキシ基、プロピルオキシ基、ヘキシルオキシ基等の炭素数1~6の直鎖または分枝の低級アルコキシ基、フェニル基、トリル基等のアリール基、フェノキシ基等のアリールオキシ基、ベンジル基、フェネチル基等のアラルキル基、ヒドロキシ基などが置換していてもよい。また、アデニル基またはグアニル基におけるアミノ基は、汎用される保護基で保護されていてもよく、保護基の例としては、アセチル基、ヒバロイル基等の炭素数2~6の低級アルカノイル基、ベンゾイル基等のアリールカルボニル基が挙げられる。 R_1 、 R_2 の好ましい基として、アデニル

* ニル基、ウラシル基を挙げることができる。

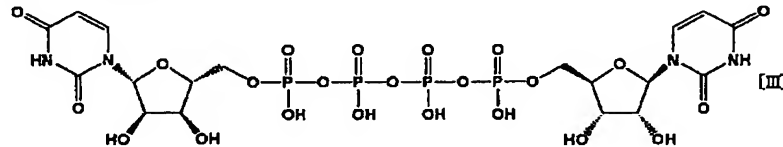
【0010】本化合物の塩類としては、医薬として許容される塩であれば特に制限はなく、例えばナトリウム、カリウム、カルシウム等のアルカリ金属またはアルカリ土類金属との塩；アンモニアまたはジエチルアミン、トリエタノールアミン等の有機アミンとの塩；塩酸、硫酸、リン酸等の無機酸との塩；乳酸、マレイン酸、フマル酸、シュウ酸、メタンスルホン酸、パラトルエンスルホン酸等の有機酸との塩などが挙げられる。

10 【0011】本化合物には、光学異性体やジアステレオ異性体が存在するが、これらの異性体も本発明に含まれる。また、本化合物は、例えば水和物の形態など溶媒和物となってもよい。

【0012】本化合物のうち特に優れた作用を有するものとして、例えばウリジン5'-二リン酸、アデノシン5'-二リン酸、ウリジン5'-三リン酸、アデノシン5'-三リン酸、化学式【III】で表される P^1 、 P^4 -ジ(ウリジン-5')四リン酸またはこれらの塩類を挙げることができる。

20 【0013】

【化5】

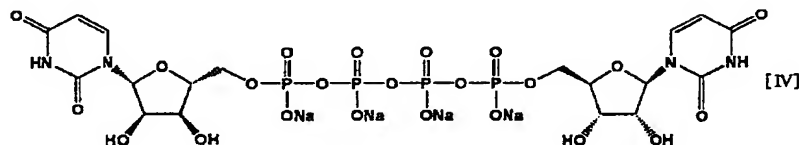


【0014】これらの化合物のうち、とりわけ化学式【IV】で表されるナトリウム塩が優れた角膜上皮伸展作用を有する。

* 【0015】

【化6】

※



【0016】従来の技術の項で示したように、種々の原因により障害を受けた角膜の修復には角膜上皮伸展が密接に関与している。後述の薬理試験でも明らかなように、本発明に係るP2Y受容体アゴニストは優れた角膜上皮伸展作用を有するので、種々の角膜障害の治療に有用である。角膜障害の例としては、角膜潰瘍、角膜上皮剥離、角膜炎等が挙げられる。また、上皮伸展作用において角膜と結膜では実質的な差異が認められないことから、P2Y受容体アゴニストは角膜だけでなく、結膜障害に対しても修復作用を奏するものであり、総じていえば、P2Y受容体アゴニストは角結膜障害の治療に有用である。

【0017】ところで、P2Y受容体にはいくつかのサブタイプが知られており、その中でも特にP2Y₂受容体が良く知られている。このP2Y₂受容体アゴニストの代表的な化合物例が、米国特許第5,292,4

98号、WO97/29756号等に開示されている。

【0018】本発明に係るP2Y受容体アゴニストの投与方法は特に制限されないが、局所投与、特に点眼剤として投与することが好ましい。

40 【0019】点眼剤におけるP2Y受容体アゴニストの濃度は症状、年齢等に応じて設定すればよく、特に限定する必要はないが、0.0001%~15%、好ましくは0.01%~10%である。投与量としては、点眼液を例にすれば1回1滴~数滴、1日1~数回点眼すればよい。点眼剤は、通常の点眼液のほか、用時溶解型の点眼液でもよい。剤型は眼軟膏であってもよい。

50 【0020】製剤化に際しては、塩化ナトリウム、塩化カリウム等の等張化剤、リン酸ナトリウム、リン酸水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム等の緩衝化剤、エデト酸ナトリウム等の安定化剤、塩化ベンザルコニウム、ソルビン酸等の防腐剤、水酸化ナトリウム、希塩酸

等のpH調整剤、白色ワセリン、流動パラフィン等の眼軟膏用基剤などの添加物を必要に応じて加え、常法により製剤化できる。

【0021】以下に、本発明の実施例を示すが、これらの例は本発明をよりよく理解するためのものであり、本発明の範囲を限定するものではない。

【0022】

【実施例】【薬理試験】

角膜上皮伸展に対する作用

雄性日本白色ウサギの角膜を用い、Nishida らの方法 (J. Cell Biol., 97,1653-1657 (1983)) に準じ、角膜片の組織培養系での角膜上皮伸展長を指標にして検討した。

【0023】(実験方法) ウサギ角膜片より切り出した角膜ブロック(1群6個)を、本化合物を含む培養液(TCM-199)中で、37℃・5%CO₂ の条件下24時間培養した。培養後、角膜ブロックをエタノール

＊ルー氷酢酸(容積比95:5)混合液中で固定し、パラフィンで包埋し切片を作製した。切片を脱パラフィンした後、ヘマトキシリン-エオジン染色し、顕微鏡下で上皮細胞層の伸展長を測定した。コントロールとしては本化合物を含まない培養液で同様に培養したものをを用いた。

【0024】(結果) 表1にP¹、P⁴-ジ(ウリジン-5')四リン酸四ナトリウム[DU TP-Na]、ウリジン5'-ニリン酸二ナトリウム[UDP-Na]、アデノシン5'-ニリン酸二ナトリウム[ADP-Na]、ウリジン5'-三リン酸三ナトリウム[UTP-Na]およびアデノシン5'-三リン酸三ナトリウム[ATP-Na]の各化合物の角膜上皮伸展率を、コントロールを100%とした百分率で示す。

【0025】

【表1】

表1

薬剤(濃度)	角膜上皮伸展率(%)
DU TP-Na (100 μM)	118.9
UDP-Na (100 μM)	115.3
ADP-Na (10 μM)	116.1
UTP-Na (100 μM)	123.1
ATP-Na (10 μM)	119.3
コントロール	100.0

【0026】【製剤例】本化合物の代表例としてP¹、P⁴-ジ(ウリジン-5')四リン酸四ナトリウム[DU TP-Na]、ウリジン5'-三リン酸三ナトリウム[UTP-Na]およびウリジン5'-ニリン酸二ナトリウム[UDP-Na]を用いた代表的な製剤例を以下に示す。

【0027】実施例1

100ml中
DU TP-Na 10mg
塩化ナトリウム 900mg
滅菌精製水 適量

【0028】P¹、P⁴-ジ(ウリジン-5')四リン酸四ナトリウム[DU TP-Na]の添加量を変え、濃度が0.03%(w/v)、0.1%(w/v)、0.3%(w/v)、1.0%(w/v)、3.0%(w/v)の点眼液も調製できる。

【0029】実施例2

100ml中
UTP-Na 100mg
塩化ナトリウム 800mg
リン酸水素二ナトリウム 100mg
リン酸二水素ナトリウム 適量
滅菌精製水 適量

ウリジン5'-三リン酸三ナトリウム[UTP-Na]の添加量を変えることにより、濃度が0.3%(w/v)、0.5%(w/v)、1.5%(w/v)、3%(w/v)の点眼液も調製できる。

【0030】実施例3

100g中
DU TP-Na 0.3g
流動パラフィン 10.0g
白色ワセリン 適量

【0031】P¹、P⁴-ジ(ウリジン-5')四リン酸四ナトリウム[DU TP-Na]の添加量を変え、濃度が1%(w/w)、3%(w/w)の眼軟膏も調製できる。

【0032】実施例4

100g中
UDP-Na 0.3g
流動パラフィン 10.0g
白色ワセリン 適量

【0033】ウリジン5'-ニリン酸二ナトリウム[UDP-Na]の添加量を変えることにより、濃度が1%(w/w)、5%(w/w)の眼軟膏も調製できる。

【0034】

【発明の効果】表1に示すように、本発明のP¹、P

4-ジ(ウリジン-5')四リン酸四ナトリウム[DUTP-Na]、ウリジン5'-ニリン酸二ナトリウム[UDP-Na]、アデノシン5'-ニリン酸二ナトリウム[ADP-Na]、ウリジン5'-三リン酸三ナトリウム[UTP-Na]、アデノシン5'-三リン酸三*

*ナトリウム[ATP-Na]はいずれも顕著な角膜上皮伸展作用を有していることが認められる。かかる薬理試験の結果から、本発明に係るP2Y受容体アゴニストを有効成分とする薬剤は、優れた角膜上皮伸展促進効果を奏し、角結膜障害の治療に有用である。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁷

識別記号

F I

テーマコード(参考)

// C 0 7 H 19/10
19/20

C 0 7 H 19/10
19/20

(72)発明者 中田 勝彦
奈良県生駒市高山町8916番-16 参天製薬
株式会社奈良RDセンター内

(72)発明者 藤原 勉
奈良県生駒市高山町8916番-16 参天製薬
株式会社奈良RDセンター内

(72)発明者 中村 雅胤
奈良県生駒市高山町8916番-16 参天製薬
株式会社奈良RDセンター内

(72)発明者 藤田 広己
奈良県生駒市高山町8916番-16 参天製薬
株式会社奈良RDセンター内

Fターム(参考) 4C057 BB02 BB03 LL18 LL21 LL22
LL41 LL44 LL45
4C084 AA16 BA44 ZA33
4C086 AA01 AA02 DA38 MA01 ZA33

* NOTICES *

JPO and NCIP are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.*** shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

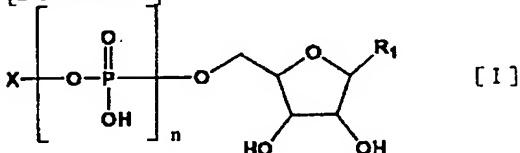
CLAIMS

[Claim(s)]

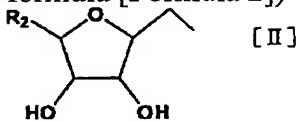
[Claim 1] The epithelium-antierius-corneae expansion accelerator which makes P2Y acceptor agonist an active principle.

[Claim 2] The epithelium-antierius-corneae expansion accelerator according to claim 1 whose P2Y acceptor agonist is the compound expressed with the following general formula [I], or its salts.

[Formula 1]



(** to which X is expressed with a hydrogen atom or a chemical formula [II] for n in the integer of 1-4 among a formula [Formula 2])



R1 R2 or [being the same] -- or it differs and a uracil radical, a CHIMIRU radical, an adenyl radical, a xanthyl radical, and a guanyl radical are shown, respectively.

[Claim 3] P2Y acceptor agonist is P1. P4 Epithelium-antierius-corneae expansion accelerator according to claim 1 or 2 which is - JI (uridine - 5') 4 phosphoric acid, uridine 5 '-2 phosphoric-acid and adenosine 5'-2 phosphoric acid, uridine 5 '-3 phosphoric-acid or adenosine 5'-3 phosphoric acid, or its salts.

[Translation done.]

* NOTICES *

JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.**** shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Field of the Invention] This invention relates to the epithelium-antierius-corneae expansion accelerator which makes P2Y acceptor agonist an active principle.

[0002]

[Description of the Prior Art] A cornea is the organization of a transparent non-blood vessel with a diameter [of about 1cm], and a thickness of about 1mm. The transparency of a cornea has had effect important for a visual function, and the various physiology biochemical phenomena in a cornea are functioning mainly for the purpose of saying [maintenance of the transparency of a cornea].

[0003] The epithelium-antierius-corneae deficit caused by various diseases, such as a corneal ulcer, epithelium-antierius-corneae exfoliation, keratitis, or dry eye, will be automatically restored, if there is no concurrence of mixed infection. However, if restoration is delayed by a certain reason or an epithelium deficit prolongment-izes, without performing restoration, it not only has a bad influence on normal construction of an epithelium, but it will be injured to the structure and the function of parenchyma or an inner bark. By protecting a cornea front face from a stimulus of the external world, an epithelium extends with nature and the principle of the cure from the former aims at [passive] recovering of the deficit section. In recent years, the factor which participates in fission, migration, adhesion, expansion, etc. of a cell is solved with development of cell biology, and it is reported to restoration of an epithelium-antierius-corneae deficit that the compound which promotes expansion of the epithelium antierius corneae bears an important role (****, 46, 738-743 (1992), an ophthalmology operation, 5, and 719-727 (1992)).

[0004] On the other hand, various researches on the P2Y acceptor agonist which is the active principle of this invention are also reported. Treating the lung disease which involves characteristic of maintenance of mucous secretion using uridine 5'-3 phosphoric acid (UTP), an adenosine triphosphate (ATP), etc. for example, to U.S. Pat. No. 5,292,498 That UTP and other phosphoric-acid nucleosides which are P2Y acceptor agonist are effective as an otitis media therapy agent to WO 97/No. 29756 Moreover, P2Y acceptor agonists, such as UTP, have tear fluid secretion, and it is reported to WO 98/No. 34593 that it is useful for the therapy of the failure of dry eye or a nasolacrimal duct. However, the research on an epithelium-antierius-corneae expansion operation of such P2Y acceptor agonists is not yet made.

[0005]

[Problem(s) to be Solved by the Invention] It is interesting to find out an application new about the above-mentioned P2Y acceptor agonist, and it is a very important technical problem to look for the compound which does so an epithelium-antierius-corneae expansion facilitatory effect in an ophthalmology field.

[0006]

[Means for Solving the Problem] When this invention person etc. looked for various compounds and examined the pharmacological action, he found out that P2Y acceptor agonist had an epithelium-antierius-corneae expansion operation, and resulted in this invention.

[0007]

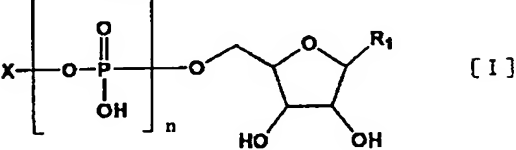
[Embodiment of the Invention] This invention offers the epithelium-antierius-corneae expansion accelerator which makes an active principle P2Y acceptor agonist which is the compound (henceforth a limitation "this compound" without special mention) expressed for example, with the following general formula [I], or its salts. This invention offers the expansion approach of the epithelium antierius corneae which consists of medicating a patient with the constituent which contains the P2Y acceptor agonist of an effective dose, or its salt permitted in pharmacology again with the additive permitted in pharmacology.

[0008] This invention offers use of the P2Y acceptor agonist for manufacture of an epithelium-antierius-corneae

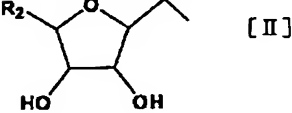
expansion accelerator further.

[0009]

[Formula 3]



(** to which X is expressed with a hydrogen atom or a chemical formula [II] for n in the integer of 1-4 among a formula [Formula 4])



R1 R2 or [being the same] -- or -- differing -- a uracil radical and a CHIMIRU radical -- an adenyl radical, a xanthyl radical, or a guanyl radical is shown, respectively. On the uracil radical in this compound, a CHIMIRU radical, an adenyl radical, a xanthyl radical, and a guanyl radical Halogen atoms, such as a fluorine, chlorine, and a bromine, a methyl group, an ethyl group, a propyl group, The straight chain of the carbon numbers 1-6, such as a hexyl group, or the low-grade alkyl group of branching, a methoxy group, The straight chain of the carbon numbers 1-6, such as an ethoxy radical, a propyloxy radical, and a hexyloxy radical, or the lower alkoxy group of branching, Aralkyl radicals, such as aryloxy groups, such as aryl groups, such as a phenyl group and a tolyl group, and a phenoxy group, benzyl, and a phenethyl radical, hydroxyl, etc. may permute. Moreover, the amino group in an adenyl radical or a guanyl radical may be protected by the protective group used widely, and aryl carbonyl groups, such as a low-grade alkanoyl radical of the carbon numbers 2-6, such as an acetyl group and a pivaloyl radical, and benzoyl, are mentioned as an example of a protective group. R1 R2 An adenyl radical and a uracil radical can be mentioned as a desirable radical.

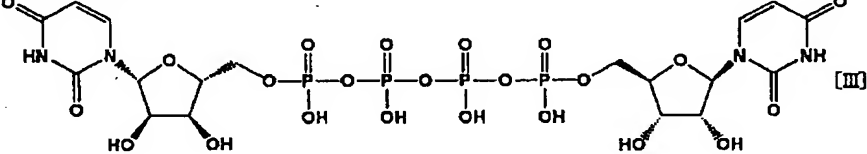
[0010] If it is the salt permitted as physic as salts of this compound, there will be especially no limit, for example, a salt with organic acids, such as a salt; lactic acid with inorganic acids, such as a salt; hydrochloric acid with organic amines, such as salt; ammonia or diethylamine with alkali metal, such as sodium, a potassium, and calcium, or an alkaline earth metal, and triethanolamine, a sulfuric acid, and a phosphoric acid, a maleic acid, a fumaric acid, oxalic acid, methansulfonic acid, and Para toluenesulfonic acid, etc. will be mentioned.

[0011] These isomers are also contained in this invention although an optical isomer and a diastereoisomer exist in this compound. Moreover, these compounds may be solvates, such as a gestalt of a hydrate.

[0012] P1 expressed with for example, uridine 5 '-2 phosphoric-acid and adenosine 5 '-2 phosphoric acid, uridine 5 '-3 phosphoric-acid and adenosine 5 '-3 phosphoric acid, and a chemical formula [III] as what has the operation which was excellent especially among these compounds P4 - JI (uridine - 5') 4 phosphoric acids or these salts can be mentioned.

[0013]

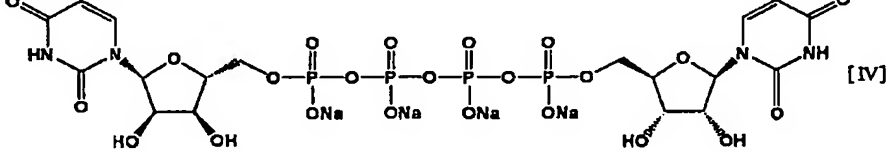
[Formula 5]



[0014] It has the epithelium-antierius-corneae expansion operation excellent in the sodium salt especially expressed with a chemical formula [IV] among these compounds.

[0015]

[Formula 6]



[0016] As the term of a Prior art showed, epithelium-antierius-corneae expansion is participating in restoration of the cornea which received the failure according to various causes closely. Since the P2Y acceptor agonist concerning this invention has the outstanding epithelium-antierius-corneae expansion operation, it is useful for the therapy of various cornea failures, so that clearly [the below-mentioned pharmacological test]. As an example of a cornea failure, a corneal ulcer, epithelium-antierius-corneae exfoliation, keratitis, etc. are mentioned. Moreover, since a substantial difference is not accepted by the cornea and the conjunctiva in an epithelium expansion operation, if P2Y acceptor agonist is done so and says a restoration operation generally also not only to a cornea but to a conjunctiva failure, P2Y acceptor agonist is useful for the therapy of an angle conjunctiva failure.

[0017] By the way, some subtypes are known by the P2Y acceptor and it is P2Y2 also especially in it. The acceptor is known well. This P2Y2 The typical example of a compound of acceptor agonist is indicated by U.S. Pat. No. 5,292,498, WO 97/No. 29756, etc.

[0018] Although especially the medication method of the P2Y acceptor agonist concerning this invention is not restricted, it is desirable to prescribe a medicine for the patient as partial administration, especially ophthalmic solutions.

[0019] That what is necessary is just to set up the concentration of the P2Y acceptor agonist in ophthalmic solutions according to a symptom, age, etc., although it is not necessary to limit especially, it is 0.01% - 10% preferably 0.0001% to 15%. As a dose, if eye lotions are made into an example, - [one drop of] several drops should just apply eyewash 1 to several times per day once. ophthalmic solutions -- business besides the usual eye lotions -- the time -- the eye lotions of a dissolution mold -- ***** . A pharmaceutical form may be an eye ointment.

[0020] In addition on the occasion of pharmaceutical-preparation-izing, -izing of the additives, such as bases for eye ointments, such as pH regulators, such as antiseptics, such as stabilizing agents, such as buffer-ized agents, such as isotonizing agents, such as a sodium chloride and potassium chloride, sodium phosphate, dibasic sodium phosphate, and a sodium dihydrogenphosphate, and disodium edetate, a benzalkonium chloride, and a sorbic acid, a sodium hydroxide, and dilute hydrochloric acid, white vaseline, and a liquid paraffin, can be carried out [****] with a conventional method if needed.

[0021] Although the example of this invention is shown below, these examples are for understanding this invention better, and do not limit the range of this invention.

[0022]

[Example] [Pharmacological test]

the cornea of the operation male Japan white rabbit to epithelium-antierius-corneae expansion -- using -- Nishida ** -- according to the approach (J.Cell Biol., 97, 1653-1657 (1983)), the epithelium-antierius-corneae expansion length in the tissue culture system of the piece of a cornea was made into the index, and was examined.

[0023] (The experiment approach) They are 37 degree C and 5%CO2 in the culture medium (TCM-199) which includes the cornea block (one groups [six]) started from the piece of a rabbit cornea for this compound. It cultivated under the condition for 24 hours. The cornea block was fixed in ethanol-glacial-acetic-acid (volume ratio 95:5) mixed liquor after culture, embedding was carried out from paraffin, and the intercept was produced. After carrying out deparaffinization of the intercept, the hematoxylin and eosin stain was carried out and the expansion length of an epithelial cell layer was measured under the microscope. What was similarly cultivated with the culture medium which does not contain this compound as control was used.

[0024] (Result) Table one P1 P4 - JI (uridine - 5') 4 phosphoric-acid 4 sodium [DUTP-Na], Uridine 5 '-2 phosphoric-acid disodium [UDP-Na] and adenosine 5'-2 phosphoric-acid disodium [ADP-Na], -3 a uridine 5 -- '-3 phosphoric-acid 3 sodium [UTP-Na] and an adenosine 5' -- the percentage which made control 100% shows the rate of epithelium-antierius-corneae expansion of each compound of phosphoric-acid 3 sodium [ATP-Na].

[0025]

[Table 1]

表 1

薬剤 (濃度)	角膜上皮伸展率 (%)
DUTP-Na (100 μ M)	118.9
UDP-Na (100 μ M)	115.3
ADP-Na (10 μ M)	116.1
UTP-Na (100 μ M)	123.1
ATP-Na (10 μ M)	119.3
コントロール	100.0

[0026] as the example of representation of a [example of pharmaceutical preparation] book compound -- P1 P4 - JI (uridine - 5') -- the typical example of pharmaceutical preparation using phosphoric-acid 3 sodium [UTP-Na] and 4 phosphoric-acid 4 sodium [DUTP-Na] uridine 5'-3 uridine 5'-2 phosphoric-acid disodium [UDP-Na] is shown below.

[0027] DUTP-Na in 1100ml of examples 10mg sodium chloride 900mg sterile purified water Optimum dose [0028] P1 P4 By changing the addition of - JI (uridine - 5') 4 phosphoric-acid 4 sodium [DUTP-Na], concentration can also prepare 0.03% (w/v), 0.1% (w/v), 0.3% (w/v), 1.0% (w/v), and 3.0% (w/v) of eye lotions.

[0029] UTP-Na in 2100ml of examples 100mg sodium chloride 800mg disodium hydrogenphosphate 100mg sodium dihydrogenphosphate Optimum dose sterile purified water By changing the addition of optimum dose uridine 5'-3 phosphoric-acid 3 sodium [UTP-Na], concentration can also prepare 0.3% (w/v), 0.5% (w/v), 1.5% (w/v), and 3% (w/v) of eye lotions.

[0030] DUTP-Na in 3100g of examples 0.3g liquid paraffin 10.0g white vaseline Optimum dose [0031] P1 P4 By changing the addition of - JI (uridine - 5') 4 phosphoric-acid 4 sodium [DUTP-Na], concentration can also prepare 1% (w/w) and 3% (w/w) of eye ointment.

[0032] UDP-Na in 4100g of examples 0.3g liquid paraffin 10.0g white vaseline Optimum dose [0033] By changing the addition of uridine 5'-2 phosphoric-acid disodium [UDP-Na], concentration can also prepare 1% (w/w) and 5% (w/w) of eye ointment.

[0034]

[Effect of the Invention] it is shown in Table 1 -- as -- P1 of this invention P4 -3 - JI (uridine - 5') 4 phosphoric-acid 4 sodium [DUTP-Na] and a uridine 5 -- '-2 phosphoric-acid disodium [UDP-Na] and an adenosine 5' -2 phosphoric-acid disodium [ADP-Na] and a uridine 5 -- '-3 phosphoric-acid 3 sodium [UTP-Na] and adenosine 5' -- it is admitted that phosphoric-acid 3 sodium [ATP-Na] all has the remarkable epithelium-anterius-corneae expansion operation. The drugs which make an active principle P2Y acceptor agonist concerning this invention from the result of this pharmacological test do so the outstanding epithelium-anterius-corneae expansion facilitatory effect, and are useful for the therapy of an angle conjunctiva failure.

[Translation done.]